Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K e e s e r

Untersuchungen über die Wirkung der 5-wertigen Verbindungen des Arsens und Antimons auf den isolierten Kaninchendünndarm

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

KARL HAUPTMANN
Zahnarzt

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Doz. Dr. Oelkers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

THEORETISCHER TEIL.

Arsen ist ein sehr weitverbreitetes Element, das in Gesteinen, Meerwasser und Quellen vorkommt, ebenso wie in Pflanzen, die auf arsenhaltigem Boden gewachsen sind. Strittig ist noch die Frage, ob es auch in tierischen und menschlichen Geweben vorkommt, da Spuren in der Schilddrüse, Thymusdrüse, im Gehirn, der Haut und den Haaren nachgewiesen wurden. Diesen Arsenspuren dürfte aber keine besondere Bedeutung zukommen, da sie wahrscheinlich als zufällige Bestandteile der untersuchten Gewebe anzusehen sind, in die das Metalloid durch Nahrungsmittel oder äußere Einflüsse hineingelangt.

Arsen zeigt in allen seinen Verbindungen starke physiologische Wirkung. Giftig sind vor allem die Anionen AsO_3 und AsO_4. Für therapeutische Zwecke können daher nur sehr geringe Dosen verwendet werden, wie sie zur Begünstigung des allgemeinen Ernährungszustandes durch Eiweiß- und Fettansatz, zur Hebung der Blutbildung, Förderung der Hauternährung, bei malignen Formen der Malaria, bei Lichen ruber, bei Psoriasis und chronischen Ekzemen, sowie bei Neuralgien und manchen Neurosen gebraucht werden. Außerdem besitzt Arsen antiparasitäre Wirkung, die ebenso wie die fördernde Wirkung auf Ernährung und Wachstum, einerseits bei malignen Lymphomen, bei Pseudoleukämie, bei Lues und bei einigen anderen parasitären Erkrankungen, andererseits bei Kachexie, bei Chlorose, bei Störungen des Knochenwachstums (Rachitis, Osteomalacie) therapeutische Anwendung findet. Schließlich sei noch die Verwendung des Arsens in der Zahnheilkunde zur Devitalisation der Pulpa erwähnt.

In der vorliegenden Arbeit wurde außer dem Arsenik (As_2O_3), das zu einigen Kontrollversuchen am lebenden Meerschweinchendünndarm in situ gebraucht wurde, hauptsächlich das fünfwertige Arsen als Arsensäure (H_3AsO_4) zu Versuchen verwandt. Arsensäure findet sich in der Natur in zahlreichen Mineralien und wird im Laboratorium durch Oxydation der arsenigen Säure, gewöhnlich mit Salpetersäure oder Chlor, erhalten.

Ebenso wie Arsenik sind auch Antimonpräparate in manchen Gegenden in Gebrauch, um die Ernährung und Mästung von Tieren zu fördern. Antimon war bereits im Altertum bekannt, wo es außer als Bestandteil von Schminken zur Behandlung von Hauterkrankungen und Wunden diente. Aber schon Theophrast von Hohenheim führte die innerliche Anwendung des Antimons ein. Die Verwendung war recht vielseitig, außer der brechenerregenden Wirkung wurde Antimon gegen Syphilis, Aussatz, Krebs, Wechselfieber usw. gebraucht. Bis

1860 ist es noch als antiphlogistisches Mittel in Gebrauch gewesen. Seitdem wird es beim Menschen nur noch selten als Expectorans und Brechmittel verwendet, dagegen spielt es in neuerer Zeit eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Trypanosomenerkrankungen, Spirillosen und Darmkrankheiten.

Chemisch steht Antimon in der 5. Gruppe des periodischen Systems zwischen Arsen und Wismut; wodurch der Metallcharakter stärker ausgeprägt ist als der des Arsens. Salzartige Verbindungen des dreiwertigen Antimons sind unbeständig und nicht bekannt. Die Säurenatur der Oxyde tritt noch mehr zurück als beim Arsen.

In unserer Arbeit gelangten Verbindungen des fünfwertigen Antimons zur Untersuchung. Hier kommt namentlich das saure Kaliumsalz der Antimonsäure bzw. das Natriumsalz in Betracht:

Kalium stibicum: $K_2H_2Sb_2O_7$
Natrium stibicum: $Na_2H_2Sb_2O_7$

Es soll zunächst über die bisherigen Ergebnisse von Untersuchungen der oben angeführten Verbindungen am isolierten Kaninchendünndarm berichtet werden; jedoch sind über Darmwirkungen von Arsen- und Antimonverbindungen nicht viele Angaben zu finden.

Nach *Joachimoglu* sollen bereits geringe Dosen des Arsens die Bewegungen des isolierten Kaninchendarms abschwächen und etwas größere Gaben (30 mg Arsentrioxyd auf 100 ccm Nährflüssigkeit) bereits nach kurzer Zeit Stillstand der Pendelbewegungen herbeiführen.

Bei der Arsensäure treten ähnliche Vergiftungserscheinungen auf, jedoch bedeutend langsamer als bei der arsenigen Säure. Besonders deutlich sind diese Unterschiede am Froschherzen zu beobachten. *Joachimoglu* hält nach seinen Versuchen am Froschherzen die arsenige Säure für 300mal giftiger als die Arsensäure. Am isolierten Kaninchendarm soll der Unterschied nicht ganz so groß sein. *Joachimoglu* erklärt sich die geringe Giftwirkung der Arsensäure durch die beim Warmblüter rasche, beim Kaltblüter sehr langsame Reduktion der Arsensäure zu arseniger Säure, wodurch eine Wirksamkeit überhaupt erst eintritt (Hypothese von *Ringer, Sainsbury* und *von Loew* aufgestellt). So sollen nach Untersuchungen von *Binz* verschiedene Gewebe des Warmblüterorganismus, besonders Dünndarm und Leber, die Fähigkeit besitzen, auf Arsensäure reduzierend zu wirken. Die Reduktion wird nach *Heffter* durch leicht abspaltbaren Wasserstoff von Sulfhydrilverbindungen verursacht. Genauere Untersuchungen über die Wirkung der Arsensäure auf den isolierten Kaninchendünndarm führte *Thonemann* durch, der lediglich eine Vergrößerung der peristaltischen Bewegungen feststellen konnte.

Über eine Einwirkung von Natrium- und Kalium stibicum auf den isolierten Kaninchendünndarm liegen noch keine genaueren Angaben vor. Nur *Thonemann* erwähnt kurz, daß beide wohl erregend auf den Darm wirken. Bei Untersuchungen mit anderen Antimonverbindungen am isolierten Kaninchendünndarm fanden *Sohma* und *Hammouda*, daß Brechweinstein eine starke Tonussteigerung und teilweise Förderung

der Peristaltik bewirkt. Ein Befund, der von *Thonemann* nicht bestätigt werden konnte.

Wie diese Zusammenstellung ergibt, liegen bisher nicht viele Angaben über die Einwirkung 5wertiger Arsen- und Antimonverbindungen auf den isolierten Kaninchendünndarm vor. Außerdem fand bei den meisten Untersuchungen der Umstand keine Berücksichtigung, daß die geprüften Arsen- und Antimonverbindungen zum Teil infolge der sauren oder auch alkalischen Reaktion den P_H der Nährlösung verändern und allein dadurch Änderungen der Darmtätigkeit bewirken können. Deshalb entschlossen wir uns, die Einwirkung der Verbindungen des Arsens und Antimons auf den isolierten Darm unter Berücksichtigung dieser Fehlerquelle einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

Wir wählten für unsere Versuche als Nährlösung für den Darm die Tyrodelösung 2, die nach Untersuchungen von *Wulff* sich am besten für Untersuchungen am isolierten Darm eignet. Es hat sich gezeigt, daß in ihr die Peristaltik am größten ist und Tonus und Rhythmus von gleichbleibender Regelmäßigkeit sind.

Die Tyrodelösung 2 setzt sich folgendermaßen zusammen:

9,00 g Natriumchlorid	0,42 g Kaliumchlorid
0,25 g Kalciumchlorid	0,005 g Magnesiumchlorid
0,5 g Natriumbicarbonat	0,005 g Natriumphosphat
1,00 g Glucose in 1000 cm Lösung	

EXPERIMENTELLER TEIL.

Für die Aufzeichnung der Darmkurven wurde die von *Magnus* angegebene Apparatur benutzt, die nur in einzelnen Punkten ergänzt und verändert wurde, wie sie schon bei den Versuchen von *Jensen* und *Thonemann* Verwendung fand.

Der Kaninchendünndarm, in einer Länge von etwa 2 bis 3 Zentimetern, wurde in einem Becherglase mit 300 ccm unserer Nährlösung vertikal (nicht horizontal wie bei *Magnus*) aufgehängt, und zwar so, daß das obere Darmstück durch einen Faden direkt am Schreibhebel befestigt war, ohne erst über eine Rolle zu führen, wie dies *Magnus* angibt. Der Schreibhebel war mit einem Gegengewicht von 1 bis 2 Gramm beschwert und zeichnete die Längenveränderungen des Darmstücks auf ein mit berußtem Papier bespanntes Kymographion auf. Das untere Darmende wurde an einem U-förmigen Glasrohr mittels Haken und Faden befestigt, welches gleichzeitig dazu diente, die Nährlösung mit einem schwachen Sauerstoffstrom zu durchperlen. Das Versuchsglas hing mit drei weiteren Bechergläsern, die zu anderen Versuchen und zur Aufbewahrung des restlichen Darmstückes dienten, bis beinahe zu seinem oberen Rand in einem Wasserbad, das mittels elektrischer Heizung auf einer konstanten Temperatur von 39 bis 40 Grad Celsius gehalten wurde.

Für unsere Versuche wurden nur Kaninchendünndärme verwendet. Nachdem das Tier getötet und entblutet worden war, wurde die Bauchhöhle eröffnet und einige größere Darmstücke des coecalen Teils entnommen, nachdem man das Eintreten der Peristaltik abgewartet hatte. Diese wurden in ein bereitstehendes Vorratsglas mit unserer körperwarmen Nährlösung gebracht. Erfahrungsgemäß bleibt der Darm länger funktionstüchtig, wenn er vor dem Herausnehmen an beiden Enden abgebunden wird, ohne vorher ausgedrückt worden zu sein. Daher banden wir ein oder zwei Stücke, die nicht zum ersten Versuch gebraucht wurden, ab. Wahrscheinlich bewirkt der Darminhalt eine längere Erhaltung der Peristaltik. Das Glas mit den Därmen wurde dann sogleich in das Wasserbad gehängt, um eine Abkühlung der Nährlösung zu verhüten.

Darauf wurde ein etwa 3 cm langes Darmstück dem Vorratsglas entnommen und in den oben beschriebenen Apparat eingespannt. Man muß hierbei darauf achten, daß dies möglichst schnell und sehr schonend, aber trotzdem sorgfältig geschieht, denn der Darm ist gegen Abkühlung sowie Quetschen und Zerren sehr empfindlich. Bei Beachtung dieser Punkte arbeitet der Darm stets sehr gut und regelmäßig, ein längeres „Einschreiben" ist nicht erforderlich.

Ferner soll der Sauerstoffstrom die Nährlösung ganz gleichmäßig durchperlen, da bei jeder Unterbrechung sofort eine Tonusänderung erfolgt.

BEFUNDE.

Nachdem wir den Darm in dieser Nährlösung einige Zeit hatten schreiben lassen, wurden dieser zunächst einige Kubikzentimeter einer Arsensäurelösung hinzugefügt, die eine bekannte Konzentration besaß. Wir wählten für diese Versuche eine 2—3%ige Lösung, die wir durch Zugabe einiger Tropfen nNaOH neutralisierten. Nachdem wir nun die Einwirkung der Arsensäure auf die Darmtätigkeit einige Zeit beobachtet hatten, prüften wir, ob sich die Wirkungen der Arsensäure durch eine Reihe bekannter darmwirksamer Stoffe würden beeinflussen lassen. Von derartigen Stoffen wählten wir Pilocarpin, Atropin, Adrenalin und Acetylcholin, die auf das Nervensystem wirken, und Bariumchlorid, das isoliert an der Darmmuskulatur angreift.

Zunächst seien einige Versuche gebracht, bei denen wir nach einer Arsensäuregabe Pilocarpin einwirken ließen.

Als erstes fügten wir den 300 ccm Nährflüssigkeit 5 ccm einer 2%igen Arsensäurelösung zu, das sind 100 mg, die einer Konzentration der Arsensäure in der Nährflüssigkeit von 1:3000 entsprechen. Es ergab sich eine schwache Tonusabnahme, und nach einer vorübergehenden Verkleinerung der Peristaltik konnten wir eine geringe Vergrößerung der Kontraktionen feststellen, besonders nachdem wir weitere 100 mg Arsensäure hinzugefügt hatten. Dosen von 0,1 mg bzw. 0,3 mg Pilocarpin (in Form einer 10 mg%igen Lösung von Pilocarpinum hydrochloricum), die einer Konzentration von 1:3 Mill. bzw. 1:1 Mill. entsprechen, vermochten kaum eine Änderung herbeizuführen. Nach Zu-

gabe von weiteren 0,5 mg Pilocarpin, jetzt also insgesamt 0,8 mg, setzte sofort eine bedeutende Vergrößerung der peristaltischen Ausschläge und eine geringe Tonussteigerung ein. Der Zusatz von 1 mg Atropinum sulfuricum (1:300000) vermochte sofort den Tonus bis etwas unter die Norm herabzusetzen. Die Kontraktionen wurden nach vorübergehender Schwächung bald wieder größer und stärker.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt ein anderer Versuch. Diesmal gaben wir sogleich 210 mg Arsensäure hinzu, wodurch zunächst eine sichtliche Schwächung der Darmtätigkeit eintrat, bald aber stieg der Tonus wieder an, und es erfolgten starke periodische Kontraktionsgruppen. Der Zusatz von 0,5 mg Pilocarpin vermochte einen sehr starken Tonusanstieg, verbunden mit deutlicher Vergrößerung und Vereinheitlichung der Ausschläge, herbeizuführen. 0,5 mg Atropin dagegen erzeugten wieder einen starken Tonusabfall weit unter die Norm bei anhaltenden kräftigen Kontraktionen.

Ein deutliches Ergebnis brachte ein weiterer Versuch, bei dem wir 200 mg Arsensäure auf den Darm einwirken ließen. Es zeigte sich eine schwache Tonusabnahme mit gleichzeitiger Kräftigung und beträchtlicher Vergrößerung der Peristaltik. 0,5 mg Pilocarpin erzeugten einen starken Tonusanstieg, der durch 1 mg Atropin wieder aufgehoben wurde, wobei die Peristaltik langsam wurde und sich kräftigte. Durch Hinzufügen von 2mal je 0,5 mg Pilocarpin konnte sodann eine deutliche Peristaltiksteigerung, aber keine Tonuszunahme herbeigeführt werden. Erst 20 mg Bariumchlorid brachten wieder einen Tonusanstieg auf größte Höhe mit stark beschleunigten, aber niedrigen Kontraktionen.

Drei weitere Versuche dieser Art hatten alle die gleichen Ergebnisse.

Zusammenfassend können wir nach dieser Versuchsgruppe feststellen, daß Arsensäure in Konzentrationen von 1:3000 bis 1:1000 nach vorübergehender leichter Schwächung der Peristaltik und geringer Tonusabnahme meist eine deutliche Steigerung der Peristaltik erzeugt. In einigen Fällen war die Peristaltikzunahme allerdings gering. Niemals jedoch konnten in diesen Versuchen ausgesprochene Tonussenkung, Verlangsamung und Kleinerwerden der Peristaltik, wie bei den von *Thonemann* mit Arsenik durchgeführten Versuchen, beobachtet werden. Durch Hinzufügen einer optimalen Pilocarpindosis von 0,5 mg zu dem mit Arsensäure vorbehandelten Darm konnten wir eine starke Tonussteigerung und weitere Peristaltikzunahme feststellen. Pilocarpin vermag also weitgehend die durch Arsensäure hervorgerufene Schädigung, die sich als schwache Tonusabnahme äußert, zu kompensieren.

Ähnliche Ergebnisse wie mit Pilocarpin erhielten wir mit Acetylcholin; die angewandte Dosis war um das 10fache schwächer als beim Pilocarpin. Nur ist die Wirkung nicht so anhaltend wie beim Pilocarpin, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß das Acetylcholin sehr labil ist. Durch die leicht alkalische Nährlösung tritt scheinbar sehr bald eine Verseifung ein.

Bei den vier durchgeführten Versuchen zeigt sich nach 200 mg

Arsensäure in zwei Fällen nach vorübergehender Kontraktionsverkleinerung wieder eine deutliche Peristaltiksteigerung mit einer schwachen Tonusabnahme. Bei zwei Versuchen wurde eine Tonussteigerung beobachtet, die sich aber rasch wieder zurückbildete. 0.05 mg Acetylcholin ergaben in jedem Falle einen sofortigen Tonusanstieg mit anfänglicher Ausschlagsvergrößerung, jedoch fiel der Tonus langsam wieder zur Norm ab. In Versuch X brachte dann eine nochmalige Arsensäuregabe von 150 mg wieder eine schwache Vergrößerung der Peristaltik hervor. 0,05 mg Acetylcholin vermochten den Tonus nochmals zu heben. Der langsame Tonusabfall wurde dann durch 1 mg Atropin stark beschleunigt und verstärkt. Bei einem ähnlichen Versuch ging der Tonusabfall nach Zugabe von 0,5 mg entsprechend langsamer vor sich, wobei gleichzeitig deutliche Kontraktionsverlangsamung eintrat. 0,5 mg Pilocarpin vermochten die Tonussenkung hier aber wieder zu kompensieren und die Peristaltik zu vergrößern. Bei Versuch XXI schließlich konnte der durch Acetylcholin bereits erhöhte Tonus durch 10 mg Bariumchlorid noch erheblich verstärkt werden, die Kontraktionen waren gleichmäßig und kräftig. Ein nochmaliger Zusatz von 20 mg $BaCl_2$ ergab weiteren starken Tonusanstieg, doch war der Darm jetzt nur noch fähig, in einigen Abständen ganz schwache Kontraktionen auszuführen. Es zeigte sich bei diesen Versuchen, daß Acetylcholin ebenso wie Pilocarpin, auf den mit Arsensäure geschädigten Darm tonushebend einzuwirken vermag. Es besteht also ein gewisser Antagonismus zwischen Arsensäure und den auf die parasympathischen Nervenendigungen erregend wirkenden Pharmaca: Pilocarpin und Acetylcholin.

In den folgenden Versuchsgruppen untersuchten wir nun die Einwirkung von Atropin (Lähmung der parasympathischen Nervenendigungen) und Adrenalin (Herabsetzung der Darmtätigkeit durch Erregung des Sympathicus) auf den mit Arsensäure vorher geschädigten Darm.

Bei der Atropineinwirkung erhielten wir nicht ganz eindeutige Ergebnisse. Nur einer von sechs Versuchen ergab das erwartete Resultat. Wir gaben zuerst zu der Nährlösung wieder 200 mg Arsensäure und sahen, wie meistens, erst eine kurze Phase mit abgeschwächten Kontraktionen, darauf Kontraktionsgruppen mit zunehmender Amplitude, und dabei gleichzeitig einen langsamen Tonusabfall eintreten. Der Zusatz von 1 mg Atropin senkte darauf den Tonus erheblich unter die Norm, die Kontraktionen wurden dabei stärker und gleichmäßig. Dreimalige Pilocarpinzusätze von je 0,5 mg vermochten, wie erwartet, den Tonus nicht zu heben, und vergrößerten nur unbedeutend die Höhe der Kontraktionen. Erst das Zufügen von 20 mg Bariumchlorid bewirkte, daß der Tonus des Darmes wieder auf die normale Höhe anstieg.

Die anderen fünf Versuche zeigten indessen keine ausgesprochene Atropineinwirkung; bei einem Versuch vermochten selbst insgesamt 20 mg Atropin keine deutliche Tonusabnahme herbeizuführen. Alle Versuche ergaben im übrigen wieder eine vergrößerte Peristaltik mit geringem Tonusabfall nach Arsensäure. Die Tonussenkung konnte je-

doch — wie bereits erwähnt — durch Atropin höchstens ganz gering verstärkt werden, man kann jedenfalls nicht von einer deutlichen Wirkung sprechen. Adrenalin und Bariumchlorid behielten jedoch ihre spezifische Wirkung. In Versuch IV zeigten z. B. 6 mg Atropin keine Lähmung des mit Arsensäure vorbehandelten Darms; es war im Gegenteil eine weitere Steigerung der Kontraktionen erkennbar. 0,4 mg Adrenalin brachten dann sofort starken Tonusabfall mit baldiger Erholung. Eigenartig ist, daß in diesem Versuch nach Zusatz von 0,35 mg Pilocarpin ein geringer Tonusabfall (!) eintrat. Der Tonus stieg zwar bei zunehmender Peristaltik wieder etwas an, doch bewirkte der jetzt folgende Zusatz von 2 mg Atropin eine geringe Tonussteigerung (!), die sich langsam wieder zurückbildete. Das Versuchsergebnis ließ sich indessen bei späteren Versuchen nicht reproduzieren.

Man kann durch diese Versuche zu dem Ergebnis kommen, daß Atropin in einer Konzentration von 1:600000 bis 1:30000 einen mit Arsensäure vorbehandelten Darm kaum oder nur sehr geringfügig lähmen kann. Kontrollversuche am normalen isolierten Darm ergaben bei diesen Konzentrationen eine sehr deutliche Senkung des Darmtonus.

Dagegen verliefen die Versuche mit Adrenalin nicht anders wie Versuche am normalen Darm. Es zeigte sich in jedem Falle bereits bei einer Konzentration von 1:3 Mill. eine deutliche Wirkung auf den mit Arsensäure vorbehandelten isolierten Kaninchendarm.

Wir ließen nun zunächst wieder 200 mg bzw. 210 mg Arsensäure auf den Darm einwirken. Bei allen drei Versuchen erhielten wir eine sehr klare Wirkung, die wir schon als charakteristisch für Arsensäure bezeichnen können: Nach einer geringen, vorübergehenden Schwächung der Peristaltik war stets eine bald einsetzende Steigerung zu sehr kräftigen, hohen Kontraktionen erkennbar, wobei gleichzeitig eine schwache Tonusabnahme eintrat. Nachdem wir diese Wirkung eine Zeitlang beobachtet hatten, gaben wir jeweils 0,1 mg Adrenalin zu der Nährlösung, was einer Konzentration von 1:3 Mill. entspricht. Sofort war ein steiler Tonusabfall zu sehen; bald erfolgte indessen eine schnelle Erholung bis auf die Norm, die Peristaltik wurde wieder normal stark, fast etwas vergrößert. Die rasche Erholung dürfte wohl mit der raschen Zerstörung des Adrenalins erklärt werden. Darauf verdoppelten wir die Adrenalindosis, es zeigte sich wieder dasselbe Ergebnis, nur war der Tonusabfall entsprechend etwas stärker und die Erholung etwas langsamer, ebenso wie nach dem folgenden Hinzufügen von 0,4 mg Adrenalin. 0,5 mg Pilocarpin vermochten alsdann den Tonus noch etwas über die Norm zu heben.

In einem anderen Falle konnten 0,1 mg Acetylcholin, kurz nach der Adrenalineinwirkung gegeben, den Tonus steigern, wobei eine vorübergehende Verkleinerung der Kontraktionen auftrat. Der Zusatz von 0,1 mg Adrenalin vermochte den Tonus aber sofort wieder zu senken; die Erholung wurde durch 10 mg $BaCl_2$ stark beschleunigt, der Tonus stieg sehr hoch an, 0,2 mg Adrenalin ließen darauf den Tonus nochmals steil abfallen, aber bereits nach 10 Sekunden stieg er wieder steil an, da die Bariumchloridwirkung überwog, später trat leichter Abfall des Tonus ein.

In Versuch XX konnte nochmals gezeigt werden, daß bereits 0,05 mg Acetylcholin nach der Adrenalinwirkung den Tonus noch heben können. Setzten wir daraufhin 0,5 mg Atropin hinzu, so sahen wir einen schwachen, aber deutlichen Tonusabfall mit stark verkleinerten peristaltischen Bewegungen.

Schließlich prüften wir dann noch in zwei Versuchen die Wirkung von Bariumchlorid, das isoliert an der Darmmuskulatur angreift, auf den mit Arsensäure vorbehandelten Kaninchendarm.

200 mg Arsensäure vermochten nach vorübergehender Verkleinerung eine stetig zunehmende Verstärkung der Kontraktionen zu erzeugen, der Tonus ist dabei leicht herabgesetzt. Nach Hinzufügen von 20 mg Bariumchlorid sahen wir einen kräftigen Tonusanstieg mit gleichmäßig starker Peristaltik. Atropindosen von 1 bis 5 mg vermochten den Tonus nicht zu senken und die Darmtätigkeit nicht zu hemmen, da ja das Bariumchlorid direkt erregend auf die Darmmuskulatur wirkt, so daß Atropin durch Lähmung der parasympathischen Nervenendigungen nichts mehr an der Tonuserhöhung ändern konnte.

In einem weiteren Versuche folgte nach 200 mg Arsensäure nur ein schwacher Tonusabfall, eine Kräftigung der Peristaltik war nicht erkennbar. Weitere 100 mg Arsensäure verkleinerten die Kontraktionen eher etwas. 20 mg Bariumchlorid ergaben einen sofortigen Anstieg des Tonus, der aber nochmals abfiel, dann jedoch gleichmäßig anstieg, bei mäßigen peristaltischen Bewegungen, die langsam stärker wurden. Eigenartigerweise konnte dann aber 0,1 mg Adrenalin durch Erregung des Sympathicus die Bariumchloridwirkung aufheben und den Tonus weit unter die Norm abfallen lassen.

Nach kurzer Zeit stieg der Tonus jedoch wieder auf die Höhe an, die durch den Bariumchloridzusatz ursprünglich bewirkt worden war. 0,1 mg Adrenalin nochmals hinzugefügt, gab wieder das gleiche Bild.

Die Versuche ergaben also, daß Bariumchlorid durch Erregung der Darmmuskulatur den Tonus eines durch Arsensäure geschädigten Darms bedeutend steigern kann, diese Wirkung kann wohl durch Adrenalin, nicht aber durch Atropin durchbrochen werden.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß aus den Versuchen nicht zu erkennen ist, ob die schwach tonussenkende und peristaltiksteigernde Wirkung der Arsensäure darauf zurückzuführen ist, daß Arsensäure entweder isoliert an der Muskulatur oder am Nervensystem des Darms angreift, denn wir konnten mit darmwirksamen Pharmaca beider Gruppen den mit Arsensäure vergifteten Darm beeinflussen. Vielleicht sind indessen die Wirkungen der Arsensäure nicht stark genug, um die Wirkung der geprüften darmwirksamen Pharmaca zu verhindern.

Im zweiten Teil unserer Arbeit untersuchten wir die Wirkung zweier 5wertiger Antimonverbindungen, nämlich von Kalium- und Natrium stibicum, auf den isolierten Kaninchendarm. Diese Versuche hatten eine große Schwierigkeit darin, daß diese Verbindungen äußerst schwer wasserlöslich sind, so daß wir nur Lösungen sehr geringer Konzentration herstellen konnten.

Wir bereiteten uns eine gesättigte Lösung von Natrium stibicum durch Erhitzen unter dauerndem Umrühren. Nachdem diese gesättigte Lösung erkaltet war und das ungelöste Salz sich abgesetzte hatte, entnahmen wir von der leicht milchig getrübten Lösung vorsichtig 10 ccm und stellten durch Verdampfen den Gehalt an Natrium stibicum fest, er betrug 340 mg %. Die entsprechend hergestellte Lösung von Kalium stibicum enthielt 800 mg %. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den Versuchen mit Arsensäure. Wir ließen also zuerst Natrium stibicum auf den Darm einwirken, und nachdem eine Wirkung eingetreten war, wurden der Nährlösung wieder die bekannten darmwirksamen Stoffe zugesetzt.

Im ersten Versuch fügten wir 34 mg Natrium stibicum hinzu, so daß in der Nährlösung eine Konzentration von 1:8824 vorlag. Zunächst trat eine mäßige, aber doch deutliche Tonussteigerung ein. Nachdem noch zweimal je 17 mg der Antimonverbindung zugegeben worden waren, war auch eine schwache Peristaltiksteigerung festzustellen. 0,5 mg Pilocarpin ließen den Tonus ansteigen, den darauf 2 mg Atropin stark abfallen ließen, so daß er erst wieder durch 10 mg $BaCl_2$ auf normale Höhe gebracht werden konnte.

In zwei weiteren Versuchen wurde die Wirkung des Atropins geprüft. In beiden Fällen bewirkten 17 bzw. 34 mg Natrium stibicum einen deutlichen Tonusanstieg mit einer erkennbaren Vergrößerung der Kontraktionen. In dem einen Falle konnte durch Atropindosen von 1 und 2 mg der Tonusanstieg auf die Norm herabgesetzt und die Peristaltik zu der Ausgangsamplitude erniedrigt werden. Der Zusatz von 0,5 mg Pilocarpin führte dann etwa dasselbe Ergebnis herbei, wie vorher 34 mg Natrium stibicum; 0,4 mg Atropin konnten sowohl Tonus als auch Peristaltik auf normale Größe zurückbringen. Der andere Versuch verlief ganz ähnlich, nur waren hier insgesamt 8 mg Atropin nötig, um die Wirkung von 34 mg Natrium stibicum zu kompensieren. 0,2 mg Adrenalin ergaben die typische Adrenalinkurve.

Ebenso führten die Versuche mit Acetylcholin zu dem erwarteten Ergebnis. 34 mg Natrium stibicum bewirkten diesmal nur eine kaum merkliche Änderung des Darmtonus, dagegen war eine schwache Stärkung der Peristaltik festzustellen. Zweimaliger Zusatz von Acetylcholin in Dosen von je 0,05 mg führte zwar keine Tonusänderung herbei, konnte aber die Amplitude der Ausschläge deutlich steigern. Erst nach 0,5 mg Pilocarpin stieg der Tonus beträchtlich an, wobei sich die Kontraktionen weiter vergrößerten. 0,2 mg Adrenalin ließen den Tonus stark abfallen. Durch Zugabe von 10 mg $BaCl_2$ wurde ein schneller, starker Tonusanstieg bewirkt.

Im nächsten Versuch ließen wir Adrenalin auf den vorher mit Natrium stibicum geschädigten Darm einwirken. Wir fügten der Nährlösung zuerst zweimal hintereinander je 17 mg Natrium stibicum zu und sahen jedesmal nach kurzem Tonusabfall einen langsamen Tonusanstieg bei deutlich zunehmender Verstärkung der Kontraktionen. 17 mg, später nochmals hinzugegeben, zeigten dasselbe nochmals deutlich, die Peristaltik nahm weiter zu. Der Zusatz von 0,1 mg Adrenalin

führte dann einen sehr starken Tonusabfall herbei. Es gelang durch 10 mg Bariumchlorid, den Tonus wieder weit über die normale Höhe zu steigern. Nochmaliger Zusatz von 0,1 mg Adrenalin ergab abermals starken Tonusabfall, der ebenfalls durch 10 mg Bariumchlorid kompensiert wurde. Zusammenfassend können wir sagen, daß Natrium stibicum sowohl den Tonus als auch die Peristaltik des isolierten Darmes zu steigern vermag. Diese Wirkung ist jedoch nicht sehr stark.

Uneinheitlich waren die Ergebnisse bei den Versuchen mit Kalium stibicum. Zumeist trat nach dieser Verbindung nur ein leichter Tonusanstieg auf, während die Größe der Peristaltik in einigen Fällen zunahm, in anderen dagegen abnahm. Auffällig ist, daß zweimal nach Dosen von 80 bzw. 120 mg einige vorübergehende, krampfhafte, ganz schwache Kontraktionen erfolgten, wonach der Darm sich aber wieder erholte. Das Hinzufügen der bei diesen Versuchen verwandten darmwirksamen Stoffe, wie Pilocarpin, Acetylcholin, Atropin, Adrenalin und Bariumchlorid, ergab nichts Besonderes.

Die Wirkungen von Natrium- und Kaliumpyroantimoniat auf den isolierten Darm sind also ziemlich schwach, doch liegt das vielleicht daran, daß es nicht möglich ist, wie oben schon erwähnt, höherprozentige Lösungen herzustellen. Wollte man größere Mengen der beiden Salze einwirken lassen, so müßte man größere Volumina der Lösungen hinzufügen, z. B. 30 ccm und mehr, dies würde dann aber eine beträchtliche Verdünnung der Nährlösung (300 ccm) bedeuten, wodurch allein bereits Veränderungen der Darmtätigkeit hervorgerufen werden könnten.

Man hat jedenfalls den Eindruck, als wirkten beide Verbindungen des fünfwertigen Antimons in den benutzten Konzentrationen erregend auf den Darm. Zumindest lassen beide eine geringe tonussteigernde Wirkung erkennen, wobei in den Versuchen mit Natrium stibicum außerdem noch eine Peristaltiksteigerung erkennbar war. Bei Kalium stibicum hingegen konnte darüber nichts Sicheres festgestellt werden. *Thonemann* kam in seinen Untersuchungen zu einem ähnlichen Ergebnis, nur erhielt er durch Natrium stibicum zumeist eine Tonussenkung. Dies ließ sich bei unseren Versuchen nicht bestätigen, vielmehr war, wie erwähnt, immer eine Steigerung festzustellen.

Verglichen mit der Arsensäurewirkung ist die von Kalium- oder Natrium stibicum hinsichtlich der Peristaltikerhöhung ganz ähnlich. Auf den Darmtonus wirkt indessen Arsensäure senkend, während die fünfwertigen Antimonverbindungen den Tonus steigern.

Thonemanns Versuche zeigen, daß die Wirkungen der Arsensäure und Antimonverbindungen auf den Darm reversibel sind und sich durch Auswaschen mit frischer Nährlösung aufheben lassen.

Wirkung von Arsenik und Brechweinstein auf den Meerschweinchendünndarm am lebenden Tier.

Untersuchungen am ausgeschnittenen überlebenden Organ können für Probleme der Physiologie und Pharmakologie dieser Organe nur

eine annähernde Lösung bringen, da ja die humorale und nervöse Verbindung mit dem Organismus unterbrochen ist. Wir entschlossen uns daher, am lebenden Meerschweinchen nach der Methode von *Straub* die Ergebnisse zu prüfen, die *Thonemann* mit Arsenik und Brechweinstein am isolierten Kaninchendarm erhalten hatte. Nach diesen Untersuchungen soll Arsenik bereits in kleinen Dosen eine Abnahme von Höhe und Zahl der Darmkontraktionen bewirken bei gleichzeitig starkem Tonusabfall. Durch Kaliumantimonyltartrat erzielte er wesentlich vergrößerte Ausschläge, verbunden mit leichtem Tonusabfall.

Die Meerschweinchen erhielten zunächst eine Narkose durch subcutane Injektion von 1 g Urethan pro kg Körpergewicht. Darauf wurde die Vena jugularis freigelegt und eine mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Hahnkanüle in sie eingebunden. Sodann eröffneten wir die Bauchhöhle in der Mittellinie etwa 5 cm lang und suchten uns das untere Ileum auf, von dem wir ein etwa 6 cm langes Stück beiderseits abbanden. Nach dem Ausspülen mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung wurde dann am analen Ende eine passende Glaskanüle eingebunden, die mit einem Wassermanometer, das mit physiologischer Kolzsalzlösung gefüllt war, in Verbindung stand. Die Darmschlinge wurde alsdann sorgfältig wieder in die Bauchhöhle gebracht, die darüber mit Klemmen geschlossen wurde. Die Wunde wurde durch Kompressen feucht gehalten. Nun war also das Darmlumen unmittelbar mit einem Wassermanometer verbunden, dessen Niveau von einer mit T-Rohr dazwischen geschalteten, 20 ccm fassenden Spritze reguliert werden konnte. Das Manometer diente so zur gleichzeitigen Messung von Druck und Volumen. An einem Schwimmer war der Schreibhebel befestigt, der nun die Volumenveränderungen, Peristaltik und Tonus, auf ein mit berußtem Papier bespanntes Kymographion aufzeichnete. Mit den Versuchen wurde erst eine Stunde nach beendigter Operation begonnen.

Nachdem der unbeeinflußte Darm dann eine Zeitlang geschrieben hatte, injizierten wir 6 mg As_2O_3/kg Tier in die Jugularvene. Es erfolgte sogleich eine vorübergehende Atmungsverflachung, wobei auch die Darmkontraktionen abgeschwächt und verlangsamt waren. Nach 15 Minuten etwa erfolgte wieder die erste normale Kontraktion, und von da an war eine deutliche Zunahme der Frequenz der peristaltischen Ausschläge zu beobachten, die aber an Stärke etwas abnahmen. Nach 1½ Stunden trat wieder Verlangsamung der Peristaltik ein, die aber nach etwa 2½ Stunden wieder normal verlief. Nach erneuter Injektion von 6 mg As_2O_3/kg erfolgte wieder für kurze Zeit rasche, flache Atmung und gleichzeitig leichter Tonusanstieg. Bald darauf starb das Tier.

Ähnlich verliefen ein zweiter und ein dritter Versuch, bei denen 7,5 mg bzw. 9 mg As_2O_3/kg injiziert wurden: Eine Stunde nach der Injektion nahm die Zahl der peristaltischen Wellen zu, jedoch waren die einzelnen Kontraktionen weniger ergiebig. Später erfolgte langsamer Tonusabfall, und 1½ Stunden später trat der Tod ein.

Bei entsprechenden Versuchen mit Brechweinstein in einer Dosis von 10 mg/kg Tier sahen wie in zwei Fällen etwa 15 Minuten nach der Injektion eine deutliche Verminderung der Zahl der peristaltischen Wellen eintreten, doch waren die einzelnen Ausschläge vergrößert. Nach etwa 2 Stunden war jedoch die Peristaltik wieder normal. In einem Falle konnten wir später durch Injektion von 1 bzw. 10 mg Arsensäure eine leichte Steigerung der Peristaltik erzielen.

Vergleichen wir diese Ergebnisse nun mit *Thonemanns* Resultaten am isolierten Kaninchendünndarm, so können wir feststellen:

1. Wir fanden bei Arsenikdosen von 6 bis 9 mg/kg Tier, im Gegensatz zu Versuchen am isolierten Darm, eine Zunahme der Kontraktionen. Ein schwacher Tonusabfall und eine Abnahme der Höhe der einzelnen Ausschläge war allerdings auch in vivo festzustellen.
2. Bei Brechweinstein ergab sich eine deutliche Verlangsamung der Peristaltik. Doch erschienen die Ausschläge etwas vergrößert, der Tonus fiel nur wenig ab.

Der Unterschied zu den Versuchen am isolierten Darm ist sicherlich darauf zurückzuführen, daß hier verhältnismäßig viel größere Dosen (60 bis 120 mg) benutzt wurden.

Oelkers und *Lüders* konnten übrigens am Meerschweinchendarm nach der Methode von *Straub* nach subcutaner Applikation von Brechweinstein ebenfalls eine deutliche Verminderung der Zahl der peristaltischen Wellen und eine leichte Tonusabnahme feststellen. Hierbei traten erst nach 4 bis 6 Stunden normale Verhältnisse wieder ein.

ZUSAMMENFASSUNG.

Arsensäure bewirkt in Konzentrationen von 1:3000 bis 1:1500 am isolierten Kaninchendünndarm eine Peristaltiksteigerung und schwache Tonussenkung. Diese Wirkung ist reversibel (auswaschbar durch Ringerlösung), und sie kann durch darmwirksame Stoffe wie Pilocarpin, Acetylcholin, Adrenalin und Bariumchlorid weitgehend beeinflußt werden. Nur durch Atropin konnte in den angewandten Dosen keine deutliche Wirkung erzielt werden.

Kalium- und Natriumpyroantimoniat wirken erregend auf den isolierten Kaninchendünndarm. Natriumpyroantimoniat steigert Tonus und Peristaltik, Kaliumpyroantimoniat hebt nur den Tonus. Die Wirkungen sind nur schwach, sie sind auswaschbar und können durch die oben erwähnten darmwirksamen Pharmaca beeinflußt werden.

Arsenikdosen von 6 bis 9 mg/kg Meerschweinchen, intravenös injiziert, bewirken am lebenden Tier (Methode von *Straub*) eine Zunahme der Zahl, aber Abnahme der Höhe der peristaltischen Kontraktionen des Dünndarms. Der Darmtonus zeigt eine geringe Senkung.

Intravenöse Brechweinsteingaben von 10 mg/kg Meerschweinchen bewirken eine deutliche Verlangsamung der peristaltischen Wellen. Doch erscheinen die einzelnen Ausschläge etwas vergrößert, der Tonus fällt ganz gering ab.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dozent Dr. H. A. Oelkers für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

LITERATURANGABE.

1. *Heffter-Heubner:* Handbuch d. exp. Pharmak. Bd. III, 1, 1927 (463, 533).
2. — Ergänzungswerk, III. Bd. 1937 (162, 198).
3. *Meyer/Gottlieb:* Experiment. Pharmak. 1933 (681, 662).
4. *Binz, L.:* Arch. f. exp. Path. und Pharm. 38, 259 (1897).
5. *Gautier, A.* u. *F. Clausmann:* Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences.
6. *Hammouda:* Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 35, Beih. 2, 116 (1931).
7. *Sohma:* Mitt. med. Akad. Kioto, 14, 313 (1935).
8. *Joachimoglu:* Biochem. Zeitschr. 70, 144, 1915.
9. *Ringer, Sainsbury* u. *v. Loew:* Natürl. System d. Giftwirk. 1893, 20.
10. *Magnus, R.:* Arch. f. d. ges. Physiolog. 102, 123 (1904).
11. *Mansfeld:* Arch. f. d. ges. Physiolog. 188, 247 (1821).
12. *Wulff, G.:* Dissertation, Hamburg 1938.
13. *Thonemann, E.:* Dissertation, Hamburg 1938.
14. *Straub* u. *Dr. Pierre Viaud:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 169, 1 (1933).
15. *Straub* u. *Schild, H.:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 169, 18, (1933).

LEBENSLAUF.

Am 22. Juni 1914 wurde ich als Sohn des Fabrikanten Max Hauptmann in Sohland/Spree geboren. Ich besuchte hier 4 Jahre die Volksschule und kam dann nach Bautzen auf das reformrealistische Gymnasium, wo ich Ostern 1933 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1933 begann ich das Studium der Zahnheilkunde in Jena und bestand dort am 22. Februar 1935 das Physikum. Während der klinischen Semester studierte ich in Hamburg, wo ich am 16. April 1937 das Staatsexamen bestand. Seit meiner Approbation bin ich als Assistenzzahnarzt tätig.

Karl Hauptmann.